

Aus der Klinik für Zahn- Mund- und Kiefer-Krank-
heiten der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

UNTERSUCHUNG ÜBER DIE WIRKUNG DER GLYCYRRHETIN-
SÄURE UND DER OROTSÄURE ZUR PROPHYLAXE UND BE-
HANDLUNG DER GINGIVITIS

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, den
Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

Rolf Wittek
aus Koblenz

Mainz 1975



Fachbereichsdekan:	Professor Dr. K. Fuhr
Referent:	Professor Dr. A. Fessler
Korreferent:	Professor Dr. Dr. W. Ketterl

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	1
II. Die Gingivitis	3
III. Die experimentelle Gingivitis	9
IV. Die Indexmethoden	12
V. Material und Methode	19
a) Probanden	19
b) Versuchsbeschreibung	19
c) Dokumentation	25
d) Statistisches Verfahren	33
VI. Statistische Beurteilung	34
VII. Ergebnis und Diskussion	36
VIII. Zusammenfassung	38
IX. Literaturverzeichnis	39
X. Lebenslauf	

I. Einleitung

Es ist allgemein bekannt, daß die Ursachen des Zahnverlustes nicht ausschließlich durch Zahnkaries, sondern zu einem ganz wesentlichen Teil durch parodontale Schäden bedingt sind. Untersuchungen des Amerikanischen Departments of Health, Education and Welfare zeigten, daß zwar bis zum 25. Lebensjahr die Karies als Hauptursache für den Zahnverlust maßgebend ist, danach aber der Verlust durch Parodontalschäden überwiegt. Nur etwa 25 % der Erwachsenen aus dieser Studie waren frei von groben Parodontalschäden. Einfache Parodontalschäden, wie die Gingivitis sind ungleich häufiger festzustellen. MASSLER et al. (1952) zeigten, daß bei den Sechsjährigen in 56 %, bei den Zehnjährigen in 80 % und bei den Siebzehnjährigen in 46 % aller Fälle eine Gingivitis vorhanden war (20,26). Dies bedeutet zwar nicht, daß die juvenile Gingivitis während des gesamten Lebens bestehen bleibt. In einem hohen Prozentsatz der Fälle jedoch geht die Gingivitis nahtlos in die Parodontitis über. Bei der Verteilung der Gingivitis auf die Geschlechter stellten SUMMERS und OLBERMANN 1968 fest, daß Männer stärker von der Gingivitis befallen waren als Frauen, Raucher stärker als Nichtraucher (33). Neuere Untersuchungen auf "Parodontose" im Stuttgarter Rathaus, durchgeführt von der Arbeitsgemeinschaft für Zahngesundheit 1970 zeigten, daß 75 - 80 % der Bevölkerung parodontal geschädigte Kauorgane besaßen. Diese Studie zeigte ebenfalls, daß ab dem 35. Lebensjahr der Zahnverlust durch parodontale Schäden ansteigt, ab dem 50. Lebensjahr sogar überwiegt. Die Verteilung der parodontalen Schäden im Gebiß ist fast gleichmäßig, nur die unteren Frontzähne werden leicht bevorzugt.

Aus diesen Angaben wird deutlich, daß Prophylaxe und Therapie der Gingivitis, welche als Vorstufe irreparabler

parodontaler Schäden angesehen werden muß, von größter Bedeutung ist (21).

Die Grundlage der Prophylaxe und Therapie der Gingivitis ist die Motivation und Instruktion zu einer zweckmäßigen Mundhygiene und die Kontrolle der Effektivität dieser Mundhygiene. Die Mundhygiene mit der Bürste bezweckt eine zeitlich abgestimmte Entfernung der bakteriellen Zahnbeläge. Die Therapie der Gingivitis muß im wesentlichen durch den Patienten selbst durchgeführt werden. Der Zahnarzt kann einleitend durch eine gründliche Belagsbeseitigung lediglich den Anfang machen.

Daneben gibt es eine ganze Reihe von Wirkstoffen, denen eine prophylaktische und therapeutische Wirkung zugeschrieben wird und die bei der häuslichen Mund- und Zahnpflege zur Anwendung kommen. Es werden in erster Linie Antiseptika, Adstringentien und Antiphlogistika verwendet.

Zu den Antiseptika zählen schwer lösliche Phenolderivate (z.B. in Blend-a-med fluid^R) oder Thymol und Nelkenöl (Salviathymol^R).

Als Adstringentien werden Aluminiumacetat (Lacalut^R) oder Pflanzenextrakte wie Salbei (Paradentax^R), Myrrhe und Kamille (Kamillosan^R) verwendet.

Als Antiphlogistika gelten ebenfalls Kamille (Paradentax^R, Kamillosan^R), auch Azulen (Dr. Best^R, Blend-a-med fluid^R, Salviathymol^R) (30).

In der vorliegenden Arbeit soll am Modell einer durch Absetzen regelmäßiger Mundhygiene experimentell erzeugten Gingivitis die prophylaktische und therapeutische Wirkung der Orotsäure und der Glycyrrhetinsäure erprobt werden.

II. Die Gingivitis

Die Gingivitis ist eine chronische Infektionskrankheit, ausgelöst durch den Marginalinfekt. Sie beginnt in der Regel mit einer Rötung und Schwellung im papillären Bereich der Gingiva und greift auf den marginalen Bereich und die befestigte Gingiva über. Als frühe Veränderung erfolgt ein Verlust der Tüpfelung der Gingiva und Desquamation der oberflächlichen Epithelschichten.

Die Sulcusregion wird von einer Schicht mikrobieller Plaques bedeckt, die hauptsächlich aus grampositiven Stäbchen (38 %), gramnegativen Stäbchen (16 %) mit Fusobakterien und Spirochäten (2 %) besteht.

Daneben haben auch Streptokokken, Staphylokokken, Viren der Herpesgruppe, Candida albicans und Tuberkelbakterien eine Gingivitis begünstigende oder gar hervorrufoende Wirkung (15).

Am Sulcusepithel erfolgen oberflächliche Läsionen und der Austritt entzündlichen Exsudats ist mit bloßem Auge zu erkennen. Die Epithelzellen zeigen Haufenbildungen, bakterielle Zytolyse und Kernveränderungen. Sie sind mit Mikroorganismen bedeckt.

Stoffwechselprodukte der Plaque diffundieren durch das Gingivaepithel. Hyaluronidase, Glucuronidase und Chondrosulphatase werden als gewebszerstörende Fermente von Kokken und Stäbchen freigesetzt. Sie zerstören die Bindegewebsfasern sowie die intrazelluläre Kittsubstanz und ermöglichen somit ein Einwandern nachfolgender Mikroorganismen in das Gewebe.

Die Ursachen, die zur Gingivitis führen, kann man in drei Gruppen aufteilen: lokale Faktoren, funktionelle und endogene Faktoren.

Bei den lokalen Faktoren spielt die bakterielle Besiedlung und die mechanische Reizung eine entscheidende Rolle. So sind iatrogene Irritationen zu nennen, wie z.B. überstehende Füllungsrän- der, Kronenrän- der, kiefer- orthopädische Apparaturen und Prothesen. Eine ganz besondere Bedeutung kommt den Zahnbelägen zu. Viele Autoren schreiben der bakteriellen Besiedlung dieser Zahnbeläge mit Mikroorganismen die Hauptursache der Gingivitis zu.

Heute geht man davon aus, daß in der Regel ein biologisches Gleichgewicht zwischen dem Wirtsgewebe und der Schädigung durch Parasiten besteht. Verschiebt sich dieses Gleichgewicht durch eine Schwächung der Abwehrkräfte des Wirtsgewebes, kann die Schädigung der Gingiva durch die vorhandenen pathogenen Mikroorganismen verstärkt in Erscheinung treten (1,31).

Bei der genaueren Untersuchung der Wirkungsweise dieser Mikroorganismen und ihrer Stoffwechselprodukte konnte festgestellt werden, daß sie drei Reaktionen am Epithelansatz auslösen: eine zelluläre Reaktion durch Vermehren der weißen Blutkörperchen, eine Gefäßreaktion und eine immunologische Reaktion (1).

Bei der zellulären Reaktion erfolgt neben der Besiedlung mit Leukozyten, Monozyten und Lymphozyten auch ein ständiges Auswandern von neutrophilen Granulozyten und Monozyten aus den Blutgefäßen im Bereich des Epithelansatzes. Neben der Hauptfunktion der neutrophilen Granulozyten, nämlich der Phagozytose und dem Abtöten von Bakterien, zeigten Versuche von ATTSTRÖM (1971), daß die Enzyme der neutrophilen Granulozyten das gingivale Gewebe auch zerstören und somit eine gewisse Verstärkung des schädigenden Einflusses der Bakterien bewirken.

Die Gefäße direkt unter dem Saumepithel (Cervicular-plexus) vergrößern während der beginnenden Gingivitis ihren Durchmesser, es kommt zur Ausbildung kleiner Kanälchen durch die brüchig werdenden Gefäßwände. Als Folge der gesteigerten Permeabilität tritt ein Exsudat aus, welches als Taschensekret erkennbar ist. Dieses Exsudat, dessen Menge vom Entzündungsgrad abhängig ist, enthält Serumproteine, einschließlich Immunglobuline vom Typ IgG (16).

Die Immunglobuline bewirken durch ihre Reaktionen eine Schutzfunktion. Diese immunologische Antikörper-Reaktion, deren Aktivität gegen bakterielle Enzyme und Toxine (2) gerichtet ist, bewirkt andererseits auch eine Zerstörung körpereigener Zellen, bedingt durch die übersteigerte Entzündungsreaktion.

Die funktionellen Faktoren bestehen im wesentlichen aus habituellen Unarten, wie z.B. Knirschen, Pressen, Nägelkauen, Pfeifenrauchen etc. Hierbei werden auf den Zahnhalteapparat Kräfte ausgeübt, die diesen nach Größe, Richtung und Zeitdauer überbeanspruchen. Andererseits kann aber auch eine mangelnde Beanspruchung des Kauorgans die Entstehung der Gingivitis begünstigen (22). Diese funktionellen Faktoren können durch geeignete Maßnahmen ausgeschaltet werden, z.B. durch Einschleifen der Zähne, Beteiligung an Frühkontrollen und Aufklärung des Patienten über seine habituellen Unarten.

Schwieriger zu beeinflussen ist die Gruppe der endogenen Ursachen. Sie kommen sehr oft zusammen mit den funktionellen und lokalen Faktoren vor. Sie sind sehr vielseitig und stellen nach einer Definition der WHO die Summe aller Einflüsse dar, die in der Lage sind, das Wirt-Parasiten-Gleichgewicht zu verändern (22).

Somit kommen neben bestimmten Erkrankungen, welche mit einer vermehrten bakteriellen Besiedlung des Mund-Rachen-Raumes einhergehen, auch alle inneren Erkrankungen in Frage, welche die allgemeinen Abwehrkräfte des Körpers herabsetzen.

Trotz allem sind die lokalen Faktoren für die Entstehung einer Gingivitis entscheidend. Will man die Gingivitis verhüten, muß man eine sorgfältige und sachgemäße Mundhygiene betreiben. Dazu gehört zuerst die gründliche Unterweisung des Patienten in der Mundhygiene. Schon die ausschließliche Anwendung der Roll- und Chartermethoden bringen einen deutlichen Rückgang der Gingivitis (31). Eine rein mechanische Lokalbehandlung der Parodontien ergab bei einer Versuchsreihe in Zürich 1960 folgende Ergebnisse(35):

	Entzündungsgrad d. Interdental- papille u.d. marginalen Zahn- fleisches	Anfangs- befund %	66 Tg. nach Behandlungs- schluß %	660 Tg. nach Behandlungs- schluß %
0	keine Entzündung	24,3	64,9	64,1
1	Reizbluten	27,1	27,9	22,4
2	Eindeutige Ent- zündung	24,3	6,3	10,3
3	Entzündliche Hypertrophie	22,3	0,9	3,4
4	Erosion	2,1	0	0

Die Tabelle zeigt den Entzündungsgrad der Interdentalpapille und des marginalen Zahnfleisches bei einer Versuchsreihe in Zürich 1960 (35). Nach der lokalen Behandlung erkennt man eindeutig eine Verbesserung der gingivalen Verhältnisse.

Man erkennt eindeutig die Verbesserung der gingivalen Verhältnisse und eine Verschiebung zu den leichteren Entzündungsgraden. Zur Unterstützung dieser mechanischen Behandlung und zur Prophylaxe der Gingivitis wäre eine bei der häuslichen Zahnpflege verwendbare medikamentöse Beeinflussung wünschenswert. Deshalb werden laufend neue Wirkstoffe auf ihre Wirksamkeit hin untersucht.

Berücksichtigt man die Tatsache der bakteriellen Besiedlung der entzündeten Gingiva, so liegt der Gedanke der antibiotischen Therapie sehr nahe. Versuche in dieser Hinsicht wurden auch durchgeführt von RATEITSCHAK (1970) und HOLROYD (1971). Es stellte sich auch eine entzündungshemmende Wirkung ein, die sich aber in erster Linie bei fortgeschrittenen und akuten Gingivitiden zeigte. Auch können Antibiotika zur vorübergehenden Unterstützung bei einer mechanischen Gingivitistherapie angewendet werden. Zur Langzeitbehandlung oder gar zur Prophylaxe der beginnenden Gingivitis sind sie nicht empfehlenswert, da die Gefahr der Sensibilisierung und Bildung resistenter Keime besteht.

WÜTHRICH untersuchte 1962 die Wirkung von "Pyralvex^R", einer 5 %igen alkoholischen Lösung von Anthrachinonglycosiden (Aloe, Rheum (Rhabarber), Frangula (Faulbaum) und Senna) mit einem Zusatz von 1 % Salizylsäure. Sowohl die Salizylsäure als auch die Anthrochinonglycoside üben einen konstringierenden Effekt auf das Gefäßendothel aus. Eine Entzündungsabnahme der Gingiva konnte festgestellt werden. Ein Cortisonzusatz (Prednisolon) verstärkte die Wirkung nicht (36). Weitere Versuche zur Plaque-Reduzierung wurden mit Ascoxal T^R unternommen. Es enthält in Tablettenform 100 mg Ascorbinsäure, 70 mg Na-Percarbonat und 0,2 mg Cupfersulphat. Es zeigte sich, daß Ascoxal T^R nur

dann die Zahnplaque verminderte, wenn es zusätzlich zur üblichen Mundhygiene angewandt wurde (11).

Im Rahmen dieser Bemühungen, einen gingivitisprophylaktischen Wirkstoff zu finden, sollen auch die vorliegenden Versuche gesehen werden.

III. Die experimentelle Gingivitis

LOE et al. (1965) und THEILADE et al. (1966) zeigten, daß sich bei Probanden mit gesunder Gingiva und regelmäßiger Mundpflege durch Absetzen jeglicher Mundhygiene in einigen Tagen die Plaquemenge vermehrt und sich eine Gingivitis entwickelt (18,19,34).

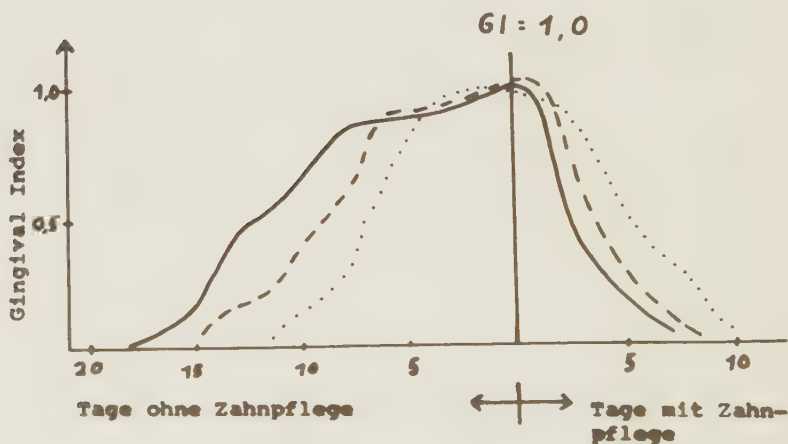


Schaubild 1: Versuche von LOE, H. und THEILADE, E. (1966)

Das Schaubild zeigt die Veränderung des Gingival Index zunächst während eines Zeitraumes ohne jegliche Mundhygiene (links) und anschließender Wiederaufnahme der normalen Zahnpflege (rechts). Bei der Gruppe I entwickelte sich eine Gingivitis in 17 - 21 Tagen, bei der Gruppe II in 15 Tagen und bei der Gruppe III in 9 - 13 Tagen. Durch Wiederaufnahme der normalen Zahnpflege ließ sich die Gingivitis bei allen drei Gruppen rückgängig machen (34).

Sie benutzten den Gingival Index (GI) zur Beurteilung der Gingiva und das Plaque Index-System (LOE 1967) zur Beurteilung der Plaque.

Alle Teilnehmer, die zu Beginn des Experimentes gesunde Gingivaverhältnisse besaßen, entwickelten in einem Zeitraum von 10 - 21 Tagen deutliche Zeichen einer entzündeten Gingiva. Nach Wiederaufnahme der normalen Zahnpflege gingen die Entzündungen nach spätestens einer Woche wieder zurück, der Zustand des Zahnfleisches verbesserte sich sogar gegenüber dem ursprünglichen Zustand.

Bei der bakteriologischen Untersuchung ließen sich drei Phasen feststellen:

1. direkt nach Beginn der Versuche war ein drastisches Ansteigen der Kokken zu erkennen. Leukozyten wurden am Rand der Gingiva festgestellt.
2. Nach 2 - 4 Tagen zeigten sich fadenförmige und dünne Stäbchen in großer Anzahl. Die Leukozytenansammlungen vergrößerten sich schnell.
3. 6 - 10 Tage nach Versuchsbeginn zeigten sich Vibrios und Spirochäten; Kokken und Stäbchen waren immer noch sehr zahlreich vorhanden. Die Leukozytenansammlungen waren in der Regel sehr stark.
4. Nach einer Woche normaler Zahnpflege waren keine Vibrios und Spirochäten mehr festzustellen. Kokken und kurze Stäbchen, in zwei Fällen fadenförmige Bakterien, waren noch in großer Zahl vorhanden.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der Beläge wurde festgestellt, daß der Prozentsatz der Gram positiven Kokken und kurzen Stäbchen, der zu Beginn des Experimentes bei 90 - 100 % lag, auf etwa 40 - 55 % zurückgegangen war. Die restlichen Anteile stellten Gram positive Fäden (10 %), Fusobakterien (10 %), Vibrios (6 %), Spirochäten (1 %), Gram negative Kokken und kurze Stäbchen (22 %).

Durch diese Untersuchungen konnte also gezeigt werden, daß sich eine Gingivitis nur durch das Unterlassen der täglichen Zahnpflege erzeugen und mit geeigneten Indexmethoden nachweisen läßt. Nach Wiederaufnahme der normalen Zahnpflege erscheint der Zustand der Gingiva in der Regel besser als zu Beginn des Experimentes.

Eine ähnliche Untersuchung wurde 1971 von FRIEDMANN und KLINKHAMMER durchgeführt (8). Sie stellten ebenfalls fest, daß sich eine Gingivitis durch Unterlassen jeglicher Zahnpflege erzeugen läßt. Die durchschnittliche Dauer bis zum klinischen Erscheinungsbild der Gingivitis betrug 21 ± 10 Tage.

Somit war eine Grundvoraussetzung zur Durchführung der vorliegenden Arbeit gegeben. Die gingivatherapeutische Wirkung zweier antiphlogistischer Wirkstoffe sollte an einer durch Unterlassen jeglicher Mundhygiene erzeugten Gingivitis getestet werden.

IV. Die Indexmethoden

Neben der Auswahl geeigneter Probanden kam der Indexmethode eine besondere Bedeutung zu. Die Berücksichtigung der von GREENE (1959) ausgearbeiteten allgemeinen Richtlinien für Indexmethoden mußte gewährleistet sein.

Sie lauten wie folgt:

1. Einfachheit,
2. rasche und praktische Anwendbarkeit,
3. Reproduzierbarkeit,
4. Möglichkeit der statistischen Bearbeitung und
5. die Handhabung durch nicht speziell geschulte Zahnärzte.

Zusätzlich zu diesen Richtlinien mußte noch gesichert sein, daß sich mit der Indexmethode die Häufigkeit des Auftretens und der Schweregrad der Gingivitis feststellen ließ. Zur Durchführung der vorliegenden Versuche wurde der Sulcus-Blutungs-Index (S-B-Index) verwendet. Er berücksichtigt drei verschiedene Regionen der Gingiva, nämlich die papilläre, die marginale und die angewachsene (attached) Gingiva. Eine zusätzliche Einteilung in vier Entzündungsgrade gewährt eine Berücksichtigung auch von geringen Entzündungsgraden der Gingiva, was ja zu erwarten war.

Als erster stellte KING (1944) einen Index zur Beurteilung des Entzündungsgrades der Gingiva auf. Je nach Befall des marginalen Parodontiums oder der Papille ging er von einem M-Typ oder von einem P-Typ aus.

Jede Abweichung vom normalen Erscheinungsbild der Gingiva in Farbe, Konsistenz und Form wurde als Entzündung betrachtet. Der Grad der Entzündung konnte schwach (M^+ , P^+) oder stark (M^{++} , P^{++}) sein.

Dieser King'sche Index wurde von SCHOUR und MASSLER (1949) weiterentwickelt. Sie gingen davon aus, daß die Gingivitis an der Papille beginnt und mit wachsender Intensität die marginale und die angewachsene Gingiva befällt. Folglich war der Befall der Papille eine leichte Entzündung, der Befall von Papille und marginaler Gingiva eine mittlere Entzündung und der Befall auch der angewachsenen Gingiva ein schwerer Entzündungsgrad. Es wurden alle entzündlichen P-, M- oder A-Einheiten pro Individuum gezählt. Der Index bestand aus drei Ziffern (z.B. 6-3-1), wobei die erste die Anzahl der befallenen P-Einheiten angab, die zweite die Anzahl der befallenen M-Einheiten und die dritte Ziffer die Anzahl der befallenen A-Einheiten.

MASSLER und SAVARA (1951) addierten die drei Werte zu einer Indexzahl. Daraus resultierte methodisch eine Erleichterung der Auswertung, statistisch handelte es sich aber um einen Informationsverlust.

Schon MASSLER (1952) versuchte unter Beibehaltung der P-M- und A-Einheiten eine zusätzliche Gradeinteilung der Entzündung aufzustellen. So bedeuten die Ziffern:

- 0: normal konturierte, entzündungsfreie, blaßrote und feste Gingivaabschnitte,
- 1: milde Entzündung mit leichter Farb- und Formveränderung (Schwellung),
- 2: mittlere Entzündung mit Schwellung, Glanz und Rötung, Blutung auf leichten Druck,

3: schwere Entzündung mit starker Rötung,
Schwellung, spontanem Bluten und Taschen-
bildung,

4: schwere Entzündung mit Ulceration.

PARFITT (1957) beanstandete die ungenaue Abgrenzung der einzelnen Kriterien und modifizierte den P-M-A-Index von SCHOUR und MASSLER wie folgt:

Er verstand unter:

Grad 0 klinisch entzündungsfreies Gewebe,

P, M oder A Hyperämie bei P-, M- oder A-Einheiten,

P⁺, M⁺ oder A⁺: zusätzliche Rötung, Schwellung,
Blutung auf Druck und Verlust der
Stippelung (= leichte Gingivitis),

P⁺⁺, M⁺⁺ od. A⁺⁺: fortgeschrittene Entzündung, wobei der
Patient über Blutung, Schmerzhaftig-
keit und Jucken klagt (= mittlere
Gingivitis)

P⁺⁺⁺, M⁺⁺⁺ oder
A⁺⁺⁺: schwere Hyperämie mit Schwellung und
spontanem Bluten auf leichteste
Berührung (schwere Gingivitis).

Aber auch diese Kriterien gaben keine Vereinfachung oder Verbesserung gegenüber denjenigen von MASSLER. So unterschieden MÜHLEMANN und MAZOR (1958) in ihrem Bemühen, möglichst objektive Merkmale zu erhalten und auch kleinere graduelle Unterschiede der Gingivitis beurteilen zu können, vier Grade:

Grad 0: normal, entzündungsfrei.

Grad 1: P- oder M-Einheiten erscheinen normal.
Bei schonungsvoller Sondierung des Sulcus gingivae mit stumpfer Sonde tritt jedoch leichtes Bluten auf, manchmal erst nach mehreren Sekunden.

Grad 2: Deutlich entzündliche Veränderung der Farbe von P-, M- oder A-Einheiten (Cyanose, Rötung). Keine ödematöse Verdickung. Blutung nach Sondierung.

Grad 3: Entzündliche Verdickung oder Schwellung durch Ödem, mit oder ohne Farbveränderung. Blutend, Sekretbildung. Nicht blutende Zahnfleischhyperplasien ohne entzündliche Verfärbung werden als entzündungsfrei bewertet.

Grad 4: Zusätzliche Ulceration.

Neu bei dieser Einteilung ist das Symptom der Blutung bei der Sondierung des Sulcus mit einer stumpfen Sonde, weshalb dieser Index auch Sulcus-Blutungs-Index oder Sulcus-Bleeding-Index genannt wird.

Es konnte nachgewiesen werden, daß diese Gradeinteilung der Entzündung der Gingiva dem pathohistologischen Bild der einzelnen Entzündungsgrade entsprach. Dieses Verdienst kam ENGELBERGER (6) zu. Er stellte histologische Untersuchungen der Gingiva an, die vorher nach dem P-M-A-Index nach MÜHLEMANN klassifiziert wurden. Er wertete vier Entzündungsmerkmale:

1. Verhornungsgrad der Epitheloberfläche

Hierbei zeigte sich, daß es keinen Zusammenhang zwischen Verhornungsgrad und Entzündungsgrad gab.

2. Erweiterte angefüllte Blutgefäße

Sie wurden bei der Hälfte der Präparate mit dem P-M-A-Index 3 festgestellt.

3. Epitheltiefenwachstum

Bei einem Index von 0 oder 1 war es nur angedeutet. Bei einem Index von 2 oder 3 wurden tiefe Epithelzapfen festgestellt, teilweise mit beginnender Auflockerung des Zellverbandes.

4. Infiltration mit Entzündungszellen

Bei einem Index von 0 waren noch 37,5 % der Fälle frei von Infiltrationen, 50 % zeigten eine leichte Infiltration, während bei einem Index von 1 nur noch 3,5 % der Fälle infiltrationsfrei waren, zeigten schon 89,3 % eine leichte Infiltration. Ab einem Index von 2 und mehr war bei allen Präparaten starke bis schwerste Infiltration zu erkennen.

ENGELBERGER zeigte somit, daß die Einteilung nach MÜHLEMANN durchaus sinnvoll ist, da kein Präparat mit dem klinisch ermittelten Index 1 histologisch frei von Infiltrationen war. Der klinische Grad 2 ist histologisch durch Epitheltiefenwachstum und starke bis stärkste Infiltration gekennzeichnet.

In der vorliegenden Arbeit wurde der S-B-Index folgendermaßen modifiziert:

Da ein entzündlicher Befall der angewachsenen Gingiva ein bedeutend schwereres Krankheitsbild darstellt als der Befall der Papille, kann man die P- und A-Einheiten trotz gleicher Bewertung des Entzündungsgrades z.B. Grad 2 nicht als gleich beurteilen. Eine Beurteilung der Papille mit dem Grad 2 muß nicht unbedingt eine entzündliche Veränderung der angewachsenen Gingiva bedeuten, jedoch ist umgekehrt bei einer Bewertung der angewachsenen Gingiva mit dem Grad 2 mit Sicherheit eine entzündliche Veränderung der Papille festzustellen.

Um diesem Unterschied Rechnung zu tragen wurden die Grade der P-Einheiten mit dem Faktor 1 multipliziert, die Grade der M-Einheiten mit dem Faktor 2 und die Grade der A-Einheiten mit dem Faktor 3. Da die Gingiva der oberen 4 Frontzähne untersucht wurde, wurde die Summe aller vier P-Einheiten mit dem Faktor 1 multipliziert, die Summe aller vier M-Einheiten mit dem Faktor 2 und die Summe aller vier A-Einheiten mit dem Faktor 3. Die Summe dieser drei Zahlen wurde durch 4 dividiert, da es sich um vier P-M-A-Einheiten (an vier Zähnen) handelte. Der Quotient war der S-B-Index des Probanden. An einer Veränderung dieses S-B-Index nach der Benutzung der Paste mit dem antiphlogistischen Wirkstoff sollte dieser Wirkstoff beurteilt werden.

Beispiel einer Berechnung des S-B-Index

	Untersuchte Zähne					Multipli- kator	Produkt
	12	11	21	22	Summe		
P	3	3	2	2	10	1	10
M	2	2	2	2	8	2	16
A	1	1	0	0	2	3	6
Gesamtsumme:							32

$$\text{S-B-Index} = 32 : 4 = 8$$

V. Material und Methode

a) Probanden

Eine der Hauptschwierigkeiten bei der Vorbereitung der Arbeit bestand in der Auswahl geeigneter Probanden in ausreichender Zahl. Sie sollten nach Möglichkeit einer gleichen Altersgruppe angehören, da verschiedene Altersgruppen verschieden stark von Parodontopathien befallen sind (33). Ferner mußten die Probanden einmal wöchentlich zur Kontrolluntersuchung erscheinen. Insgesamt sechsmal, alle am gleichen Tag.

Die größte Unannehmlichkeit für die Probanden lag darin, daß sie insgesamt dreimal eine Woche auf jegliche Zahnpflege verzichten mußten und während der beiden letzten pflegelosen Wochen lediglich eine Paste mit der Fingerkuppe auf das Zahnfleisch auftragen sollten. In diesen Wochen, in denen eine Gingivitis provoziert werden sollte, war ein Foetor ex ore nicht zu vermeiden, was viele Probanden von vornherein abschreckte. Am geeignetsten erschien schließlich eine Gruppe von Physikuskandidaten der Zahnmedizin. Sie arbeiteten während der fünf Wochen, die die Versuche dauerten, im Zahntechnischen Laboratorium der Universität Mainz. Sie gehörten etwa einer Altersgruppe an, waren immer zu erreichen und zeigten auch Verständnis für die Versuche.

b) Versuchsbeschreibung

Bevor der antiphlogistische Wirkstoff in der Trägerpaste getestet wurde, mußte ein Vorversuch mit den Probanden stattfinden. Es mußte gewährleistet sein, daß sich eine experimentelle Gingivitis durch das Unterlassen jeglicher

Zahnpflege während einer Woche erzeugen ließ, und zwar bei allen Probanden. Der Schweregrad dieser experimentellen Gingivitis mußte sich mit dem S-B-Index beurteilen lassen. Der Index vor Beginn des Versuches wurde mit I_1 bezeichnet, der Index nach einer Woche ohne Zahnpflege mit I_2 . Stellte sich heraus, daß I_1 und I_2 weitgehend übereinstimmten, so schieden die entsprechenden Probanden für die weiteren Versuche aus. In diesen Fällen ließ sich keine experimentelle Gingivitis erzeugen. Für jeden Probanden wurde als Grad der Verschlechterung der gingivalen Verhältnisse $\Delta_1(I_2 - I_1)$ bestimmt.

In der folgenden zweiten Versuchswoche nahmen alle Probanden ihre gewohnte Zahnpflege wieder auf. Es sollte sich in dieser Woche die experimentell erzeugte Gingivitis wieder zurückbilden und der ursprüngliche Gingivazustand (I_1) wieder hergestellt werden. Nach dieser Woche wurde erneut der S-B-Index (I_3) ermittelt. Im Idealfall hätte I_3 gleich I_1 sein müssen.

In der dritten Woche begann der eigentliche Test der Wirkstoffpaste. Während die eine Hälfte der Gruppe die Paste A erhielt, benutzte die zweite Hälfte die Paste B. Die genauere Zusammensetzung der Paste wird später beschrieben. Dem Versuchsleiter war bekannt, daß sich in einer Paste ein Wirkstoff und in der anderen Paste ein Placebo befand. Aber weder er selbst noch die Probanden kannten zu diesem Zeitpunkt den Wirkstoff oder wußten, in welcher Tube sich der Wirkstoff oder das Placebo befand.

Die Probanden wurden angehalten, die Paste morgens und abends auf ihr Zahnfleisch aufzutragen und jede weitere Zahnpflege einschließlich Spülen mit einem Mundwasser oder dergleichen zu unterlassen. Ferner wurden sie darauf hingewiesen, daß die Paste nur mit der Fingerkuppe leicht aufzutragen ist. Ein kräftiges Einmassieren mit der Fingerkuppe könnte aufgrund der Massagewirkung die Ergebnisse verfälschen.

Nach dieser dritten Woche wurde der Index I_4 bestimmt und $\Delta_2 (= I_4 - I_3)$ als Maß für die Veränderung der Gingiva-verhältnisse errechnet.

Hiernach nahmen die Probanden ihre gewohnte Zahnpflege wieder auf und nach einer Woche wurde der neue Ausgangswert I_5 bestimmt.

In der fünften und letzten Versuchswoche wurde wiederum der Wirkstoff in der Paste getestet. Nur erhielt diejenige Gruppe, welche in der dritten Woche eine Paste A benutzt hatte, jetzt die Paste B, diejenige Gruppe, welche in der 3. Woche die Paste B benutzt hatte, die Paste A. Dadurch war sichergestellt, daß jede Gruppe während einer Woche die Wirkstoffpaste testete. Nach dieser fünften Versuchswoche wurde I_6 bestimmt und $\Delta_3 (= I_6 - I_5)$ errechnet.

Schema der Versuchsreihe:

1. Woche: Vorversuch, Bestimmung von $\Delta_1 (= I_2 - I_1)$
Auswahl geeigneter Probanden
2. Woche: normale Zahnpflege, Bestimmung von I_3
3. Woche: Benutzung der Pasten
Gruppe A - Placebo
Gruppe B - Wirkstoff
Bestimmung von $\Delta_2 (= I_4 - I_3)$
4. Woche: normale Zahnpflege, Bestimmung von I_5
5. Woche: Benutzung der Pasten
Gruppe A - Wirkstoff
Gruppe B - Placebo
Bestimmung von $\Delta_3 (= I_6 - I_5)$

Definitive Auswahl der Probanden und Gruppeneinteilung

Insgesamt stellten sich 33 Physikuskandidaten im Alter von 19 bis 25 Jahren zur Verfügung. Es waren 29 männliche und 4 weibliche Probanden. Das Durchschnittsalter betrug 24 Jahre.

Nach dem Vorversuch schied ein Proband aus, da sich sein Gingivazustand nach einer Woche ohne Zahnpflege gebessert hatte. I_2 war geringer als I_1 und somit Δ_1 negativ. Die Ursache dafür war nicht festzustellen.

Es standen somit noch 32 Probanden zur Verfügung. Da zwei Wirkstoffe getestet werden sollten, mußten diese Probanden in zwei Gruppen aufgeteilt werden. Zu dieser Einteilung wurde Δ herangezogen. Sämtlichen Versuchspersonen wurde entsprechend ihres Wertes Δ eine Ordnungszahl von 1 bis 32 zugeordnet, wobei die Versuchsperson mit dem kleinsten Wert die Nummer 1 erhielt, die Versuchsperson mit dem größten Wert die Nummer 32.

Der Proband Nr. 1 wurde der Gruppe 1 zugeteilt, die nächsten beiden Probanden der Gruppe 2, die nächsten beiden wiederum der Gruppe 1 etc. Dieses Verfahren wurde ausgewählt, damit die Summe der Δ bei beiden Gruppen möglichst gleich war. Jede Gruppe à 16 Probanden wurde wiederum geteilt und erhielt abwechselnd die Paste A oder B, so daß abwechselnd immer eine Hälfte den Wirkstoff benutzte und die andere Hälfte das Placebo.

Der S-B-Index wurde auf einen Befunderhebungsbogen (s. S. 23) notiert und die Angaben so verschlüsselt, daß sie später auf Lochkarten übertragen werden konnten. Die statistische Auswertung erfolgte im Institut für Medizinische Dokumentation in Mainz.

Name, Vorname: Grp.=Paste 1/2:
 Geboren: Fortl. Nr.:
 Adresse: Nr. in Grp.:
 Alter i. Jahren:
 Geschl.(1= ,2=):

A
1
4
4
8
8
9

VORUNTERSUCHUNG

S-B-Index (1)

12	11	21	22	S	x	P
P					1	
M					2	
A					3	

Summe:

Index (1) = :4=

12	11	21	22	S	x	P
P					1	
M					2	
A					3	

Summe:

Index (2) = :4=

I(1)

--	--	--	--	--

 13

I(2)

--	--	--	--	--

 17

Δ

--	--	--	--	--

 22

HAUPTVERSUCH

Paste:

S-B-Index (3)

12	11	21	22	S	x	P
P					1	
M					2	
A					3	

Summe:

Index (3)= :4=

S-B-Index (4)

12	11	21	22	S	x	P
P					1	
M					2	
A					3	

Summe:

Index (4)= :4=

I(3)

--	--	--	--	--

 27

I(4)

--	--	--	--	--

 31

Δ

--	--	--	--	--

 36

Paste:

S-B-Index (5)

12	11	21	22	S	x	P
P					1	
M					2	
A					3	

Summe:

Index (5)= :4=

S-B-Index (6)

12	11	21	22	S	x	P
P					1	
M					2	
A					3	

Summe:

Index (6)= :4=

I(5)

--	--	--	--	--

 41

I(6)

--	--	--	--	--

 45

Δ

--	--	--	--	--

 60

Zeichenerklärung:

S=Summe, x=Multiplikator,
 P=Produkt, I=Index,
 Δ =I(2)-I(1), I(4)-I(3),
 I(6)-I(5)

Zusammensetzung der Pasten

Die Zusammensetzung der Pasten wurde erst nach Abschluß der Versuchsreihen bekanntgegeben, da es sich um einen Doppelblindversuch handelte.

Paste 1 enthielt den Wirkstoff 1 %ige Glycyrrhetinsäure, eine in Mark und Rinde des Süßholzbaumes natürlich vorkommende Substanz.

Paste 2 enthielt als Wirkstoff 2 %ige Orotsäure, bekannt als Muttersubstanz der Pyrimidinnukleotide bei der Synthese bzw. dem Abbau von Eiweiß.

Die gemeinsame Salbengrundlage bestand aus einem Gemisch von Carbopol 934 in 0,8 %iger Konzentration,

20 % Glycerin,
0,1 % PHB-Ester und
0,5 % ätherischen Ölen.

Carbopol 934 ist ein gelbildendes, neutralisiertes, synthetisches, hydrophiles Colloid. Es besitzt eine gute Verdichtungswirkung, eine ausgezeichnete Alterungsbeständigkeit, sowie eine gute Verträglichkeit mit Gel-Zusätzen.

Glycerin dient als Feuchthaltemittel, mit dem Ester der Parahydroxybenzoesäure wurden die Gele konserviert. Die ätherischen Öle basieren als Aromastoffe auf Pfefferminzanetol (Anisöl).

Untersuchungsbedingungen

Trotz aller Versuche, die Beurteilung des Entzündungsgrades der Gingiva durch den S-B-Index so objektiv wie möglich zu gestalten, ist eine gewisse subjektive Beurteilung bei verschiedenen Untersuchungen nicht auszuschließen. Ebenso machen sich auch verschiedene Lichtverhältnisse nachteilig bemerkbar. Um diese Fehlerquellen möglichst gering zu halten, wurden sämtliche Untersuchungen und Beurteilungen immer von der gleichen Person vorgenommen. Die Indices I_1 bis I_6 wurden im gleichen Raum ermittelt, wobei die Probanden immer die gleiche Sitzposition innehatten. Als künstliche Lichtquelle diente eine fahrbare OP-Lampe, die gleichbleibende, vom Tageslicht unabhängige Lichtverhältnisse gewährleistete. Die Untersuchungsinstrumente bestanden aus einem normalen zahnärztlichen Spiegel und einer stumpf geschliffenen zahnärztlichen Sonde. Es wurde darauf geachtet, daß alle Sonden die gleiche Stärke besaßen.

c) Dokumentation

Die Einzelergebnisse in Tabellen und Schaubildern.

Nr. d. Gruppe	Alter	Geschlecht	Gruppe I			1. Woche			3. Woche			5. Woche		
			I ₁	I ₂	I ₃	I ₁	I ₂	I ₃	I ₄	I ₄ -I ₃	I ₅	I ₆	I ₆ -I ₅	I ₆
1	22	m	100	125	+ 025	100	100	100	100	+ 000	100	000	- 100	100
2	21	w	400	550	+ 150	200	200	225	225	+ 025	300	250	- 050	250
3	23	m	050	200	+ 150	150	150	000	000	- 150	075	050	- 025	050
4	22	m	225	525	+ 300	275	275	250	250	- 025	200	275	+ 075	275
5	19	m	075	400	+ 325	100	100	200	200	+ 100	150	200	+ 050	200
6	23	m	050	500	+ 450	000	000	000	000	+ 000	000	000	+ 000	000
7	24	m	350	800	+ 450	350	350	050	050	- 300	275	125	- 150	125
8	24	m	250	1275	+ 025	100	100	150	150	+ 050	400	125	- 275	125
9	20	m	300	300	+ 000	150	150	550	550	+ 400	100	100	+ 000	100
11	22	m	075	200	+ 125	100	100	200	200	+ 100	150	125	- 025	125
12	22	m	250	450	+ 200	200	200	250	250	+ 050	125	200	+ 075	200
13	23	m	400	625	+ 225	450	450	450	450	+ 000	350	250	- 100	250
14	26	m	025	400	+ 375	025	025	350	350	+ 325	050	100	+ 050	100
15	25	w	200	600	+ 400	125	125	250	250	+ 125	175	150	- 025	150
16	26	m	100	600	+ 500	000	000	025	025	+ 025	150	175	+ 025	175
17	28	m	075	600	+ 525	050	050	125	125	+ 075	050	000	- 050	000
24,5 Mittleres Alter														

Tabelle 1:

Die Probanden mit der Nr. 1 bis 8 erhielten in der 3. Woche die Paste mit dem Wirkstoff Glycyrrhetinsäure, in der 5. Woche das Placebo.

Die Probanden mit der Nr. 9 bis 17 erhielten in der 3. Woche das Placebo, in der 5. Woche die Paste mit dem Wirkstoff Glycyrrhetinsäure.

Nr. d. Gruppe	Alter	Geschlecht	Gruppe 2			3. Woche			5. Woche		
			1. Woche	I ₁	I ₂	=I ₂ -I ₁	I ₃	I ₄	=I ₄ -I ₃	I ₅	=I ₆ -I ₅
1	25	m		050	100	+ 050	000	100	+ 100	150	- 125
2	22	m		100	225	+ 125	125	000	- 125	050	+ 000
3	25	w		050	225	+ 175	125	025	- 100	025	+ 025
4	22	m		000	300	+ 300	000	050	+ 050	050	+ 000
5	23	m		1150	1500	+ 350	800	900	+ 100	1100	- 650
6	22	m		075	500	+ 425	150	300	+ 150	100	- 050
7	28	m		150	600	+ 475	300	125	- 175	250	- 050
8	29	m		650	1500	+ 850	600	700	+ 100	800	- 300
9	23	m		300	300	+ 000	150	000	- 150	150	+ 025
10	23	m		100	200	+ 100	000	100	+ 100	050	+ 050
11	25	w		175	300	+ 125	175	200	+ 025	000	+ 200
12	24	m		000	200	+ 200	050	050	+ 000	000	+ 050
13	19	w		300	550	+ 250	150	200	+ 050	100	+ 150
14	24	m		050	400	+ 350	025	100	+ 075	100	- 075
15	22	m		050	550	+ 500	100	300	+ 200	200	+ 075
16	19	w		025	600	+ 575	300	025	- 275	100	- 050
23,4 Mittleres Alter											

Tabelle 2:

Die Probanden mit der Nr. 1 bis 8 erhielten in der 3. Woche die Paste mit dem Wirkstoff Orotsäure, in der 5. Woche das Placebo.

Die Probanden mit der Nr. 9 - 16 erhielten in der 3. Woche das Placebo, in der 5. Woche die Paste mit dem Wirkstoff Orotsäure.

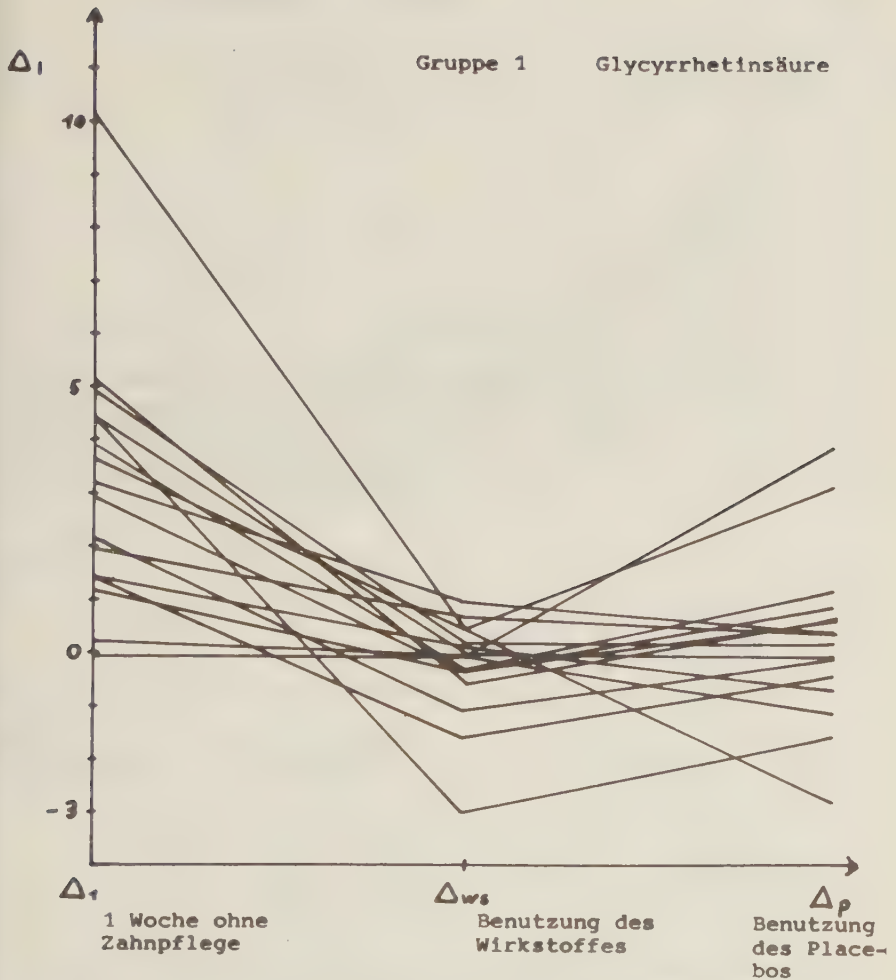


Schaubild 2 zeigt die graphische Darstellung von Δ_1 , Δ_{ws} und Δ_p bei der Gruppe 1 (Glycyrrhetinsäure). Δ_1 ist die Differenz des S-B-Index nach einer Woche ohne Zahnpflege ($= I_2 - I_1$), Δ_{ws} die Differenz des S-B-Index bei der Benutzung des Wirkstoffes Glycyrrhetinsäure und Δ_p ist die Differenz des S-B-Index bei der Benutzung der Placebopaste. Man erkennt ein deutliches Absinken von Δ_{ws} und Δ_p gegenüber Δ_1 . Ein Unterschied zwischen Δ_{ws} und Δ_p ist nicht festzustellen.

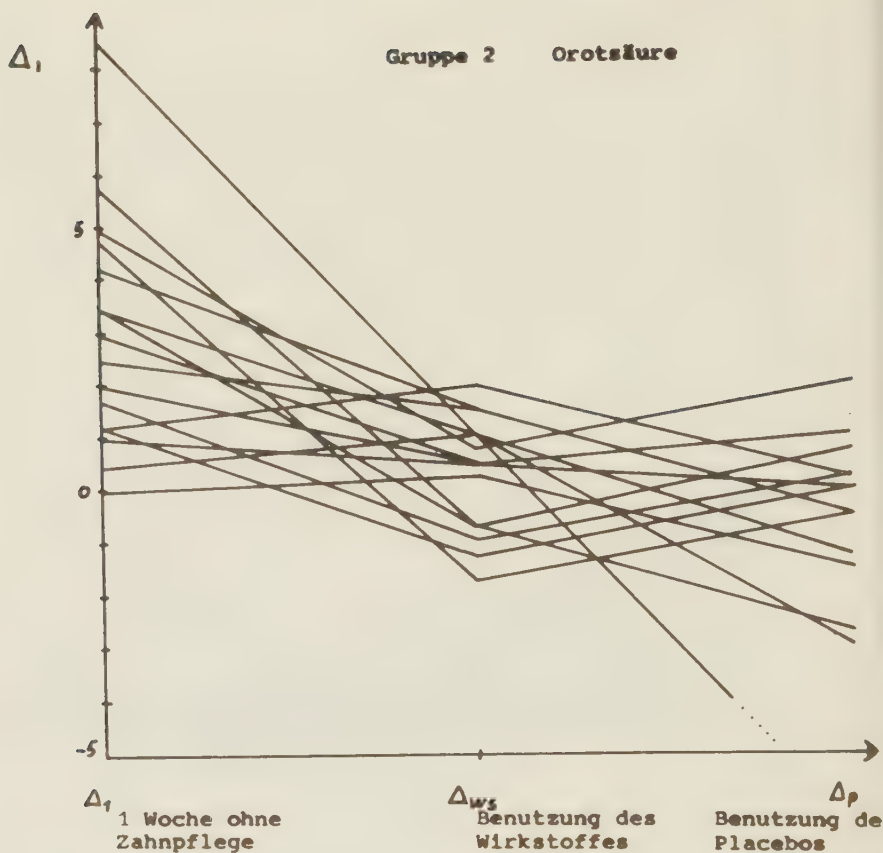


Schaubild 3 zeigt die graphische Darstellung von Δ_1 , Δ_{ws} und Δ_p bei der Gruppe 2 (Orotsäure). Δ_1 ist die Differenz des S-B-Index nach einer Woche ohne Zahnpflege ($I_2 - I_1$), Δ_{ws} die Differenz des S-B-Index bei der Benutzung des Wirkstoffes Orotsäure und Δ_p ist die Differenz des S-B-Index bei der Benutzung der Placebopaste. Man erkennt ein deutliches Absinken von Δ_{ws} und Δ_p gegenüber Δ_1 . Ein Unterschied zwischen Δ_{ws} und Δ_p ist nicht festzustellen.

$\bar{x} = 26,9$	$\bar{x} = 44,6$	$\bar{x} = 32,9$	$\bar{x} = 86,5$
$s\bar{x} = 29,9$	$s\bar{x} = 46,4$	$s\bar{x} = 27,0$	$s\bar{x} = 61,7$

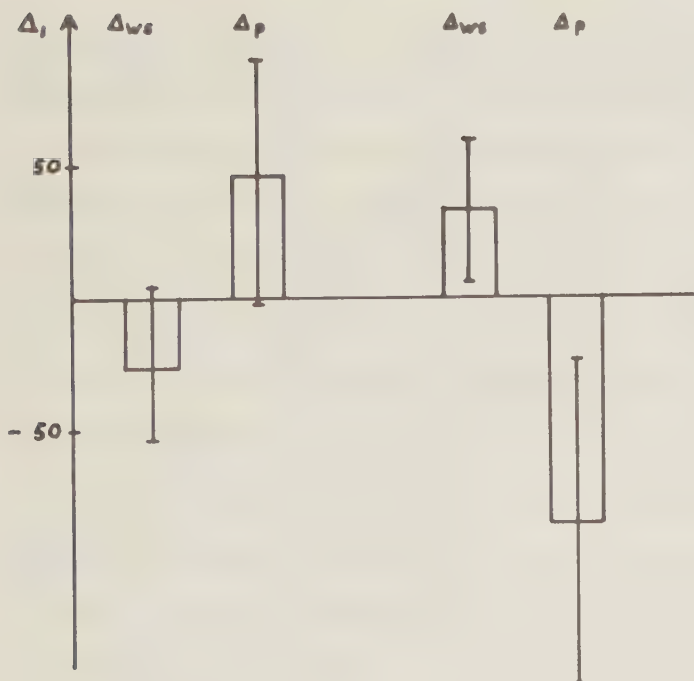


Schaubild 4 zeigt als Säulendiagramm die Darstellung der Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen ($s\bar{x}$) der Differenzen Δ_{ws} und Δ_p . Weder bei der Gruppe 1 (Glycyrrhetinsäure) noch bei der Gruppe 2 (Orotsäure) läßt sich ein Vorteil bei der Benutzung der Wirkstoffpaste gegenüber der Placebopaste erkennen.

Wilcoxon-Rang-Test für verbundene Stichproben

Gruppe 1 Glycyrrhetinsäure

Nr. i.d. Gruppe	fortl. Nr.	$\Delta_p - \Delta_{ws}$	Rangzahl absolut	Rangzahl pos.	Rangzahl neg.
1	1	- 100	5		5
2	2	- 75	3		3
3	3	+ 125	8	8	
4	4	+ 100	5	5	
5	5	- 50	2		2
7	6	+ 150	10,5	10,5	
8	7	- 325	13		13
9	8	+ 400	14	14	
11	9	+ 125	8	8	
12	10	- 25	1		1
13	11	+ 100	5	5	
14	12	+ 275	12	12	
15	13	+ 150	10,5	10,5	
17	14	+ 125	8	8	
n= 14		Summe der Rangzahlen	81	24	
$\Delta_p = \Delta_{\text{Placebo}}$		$\Delta_{ws} = \Delta_{\text{Wirkstoff}}$			

Tabelle 3 zeigt die Ermittlung des für den Wilcoxon-Rang-Test für verbundene Stichproben erforderlichen Zahlenverhältnisses bei der Gruppe 1 (Glycyrrhetinsäure). Die Probanden mit der Gruppennummer 6 und 16 wurden nicht berücksichtigt, da $\Delta_p - \Delta_{ws}$ bei beiden Fällen Null ergab (s. Tabelle 1). Folglich ergibt sich n=14.

Wilcoxon-Rang-Test für verbundene Stichproben

Gruppe 2 Orotsäure

Nr. i.d. Gruppe	fortl. Nr.	$\Delta_p - \Delta_{ws}$	Rangzahl absolut	Rangzahl pos. neg.
1	1	- 225	13,5	13,5
2	2	+ 125	6,5	6,5
3	3	+ 125	6,5	6,5
4	4	- 50	2	2
5	5	- 750	16	16
6	6	- 200	12	12
7	7	+ 125	6,5	6,5
8	8	- 400	15	15
9	9	- 175	10,5	10,5
10	10	+ 50	2	2
11	11	- 175	10,5	10,5
12	12	- 50	2	2
13	13	- 100	4	4
14	14	+ 150	9	9
15	15	+ 125	6,5	6,5
16	16	- 225	13,5	13,5
n=16		Summe der Rangzahlen 37 99		
$\Delta_p = \Delta_{\text{Placebo}}, \Delta_{ws} = \Delta_{\text{Wirkstoff}}$				

Tabelle 4 zeigt die Ermittlung des für den Wilcoxon-Rang-Test für verbundene Stichproben erforderlichen Zahlenverhältnisses bei der Gruppe 2 (Orotsäure).

d) Statistisches Verfahren

Die Versuchsergebnisse werden auf Ablochbelegen dokumentiert. Als Zielvariable dient die Differenz pro Behandlung und Person.

Die erste Behandlungsperiode dient zur Aufteilung der Probanden auf die Versuchsgruppen entsprechend ihrer Reaktionsbereitschaft.

Die Einzelwerte werden in Tabellen aufgeführt und graphisch dargestellt.

1. Die erste Versuchswoche diente zur Feststellung der individuellen Reaktionslage, der Informationsgehalt wurde zur Aufstellung der Gruppen verwandt und bleibt bei der weiteren Auswertung unberücksichtigt. Es wurde $\Delta_1 (= I_2 - I_1)$ ermittelt.

2. Woche: normales Zahnpflegeintervall, Bestimmung von I_3

	<u>Gruppe A</u>	<u>Gruppe B</u>
Paste 1	Wirkstoff 1 A	Placebo 1 B
Paste 2	Wirkstoff 2 A	Placebo 2 B

Bestimmung von $\Delta_2 (= I_4 - I_3)$

4. Woche: normales Zahnpflegeintervall, Bestimmung von I_5 .

	<u>Gruppe A</u>	<u>Gruppe B</u>
Paste 1	Placebo 1 B	Wirkstoff 1 A
Paste 2	Placebo 2 B	Wirkstoff 2 A

Bestimmung von $\Delta_3 (= I_6 - I_5)$

VI. S t a t i s t i s c h e B e u r t e i l u n g

Schaubild 2 und 3 zeigen die Darstellung der Werte von Δ_1 (1 Woche ohne Zahnpflege), von Δ_{ws} (bei Benutzung des Wirkstoffes) und von Δ_p (bei Benutzung des Placebos).

Man erkennt, daß weder bei der Benutzung der Orotsäure noch bei der Benutzung der Glycyrrhetinsäure ein Anstieg von Δ_p gegenüber Δ_{ws} erfolgt.

Bei Schaubild 4 werden Mittelwerte und Standardabweichungen der Differenzen Δ_{ws} und Δ_p in einem Säulendiagramm veranschaulicht.

Es ergeben sich ebenfalls keine Vorteile bei der Benutzung der Wirkstoffpaste gegenüber der Placebopaste.

Zur Prüfung, ob es bei der Applikation der Wirkstoffpasten im Gegensatz zur Applikation der Placebopasten zu einer geringeren Entzündungszunahme kommt, wird der Wilcoxon-Rang-Test für verbundene Stichproben angewandt.

Überschreitet der Prüfwert den für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % tabellierten Grenzwert, so gilt der Unterschied als statistisch signifikant. Ist der Prüfwert kleiner als der 1 %-Wert, aber größer/gleich dem 5 %-Wert, so gilt der Unterschied als statistisch auffällig.

Überschreitet der Prüfwert den 5 %-Wert nicht, so gilt der Unterschied als mutmaßlich zufallsbedingt und sachlich nicht vorhanden.

Tabelle 3 zeigt, daß bei der Gruppe 1 (Glycyrrhetinsäure) das Zahlenverhältnis 81 zu 24 erreicht wird. Da bei einer Auffälligkeit bei $n=14$ die Zahlenwerte 21 zu 84, bei einer Signifikanz die Zahlenwerte 12

zu 93 erreicht werden müssen, ist weder eine auffällige, noch eine signifikante Veränderung der Wirkstoffgruppe gegenüber der Placebogruppe festzustellen.

Bei der Orotsäure (Tab. 4) wird das Zahlenverhältnis 37 zu 99 erreicht. Da bei einer Auffälligkeit bei $n=16$ die Zahlenwerte 29 zu 107, bei einer Signifikanz die Zahlenwerte 19 zu 117 erreicht werden müssen, ist ebenfalls weder eine auffällige, noch eine signifikante Veränderung der Wirkstoffgruppe gegenüber der Placebogruppe festzustellen.

VII. E r g e b n i s u n d D i s k u s s i o n

Mit der unter "Material und Methode" beschriebenen Versuchsanordnung wurde die Wirkung der Glycyrrhetinsäure und der Orotsäure auf ihre Fähigkeit untersucht, die experimentell erzeugte Gingivitis zu beeinflussen. Die gewählten Versuchsbedingungen zeigen, daß durch Absetzen der gewohnten Mundhygiene eine meßbare Gingivitis entsteht.

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Wilcoxon-Rang-Test für verbundene Stichproben. Weder die Glycyrrhetinsäure, noch die Orotsäure ließ eine statistisch gesicherte Reduktion des Entzündungsgrades der Gingiva gegenüber einem Placebo erkennen.

Die Statistik legt nahe, daß sich bei unveränderten Versuchsbedingungen durch eine Erhöhung der Probandenzahl auf das Vierfache ein Unterschied zwischen der Wirkstoffpaste und der Placebopaste nachweisen ließe. Möglicherweise wäre durch eine Verlängerung der Versuchsdauer ebenfalls ein gesicherter Unterschied nachweisbar.

Auffällig ist jedoch bei beiden Gruppen die starke Abnahme von Δ Wirkstoff und Δ Placebo gegenüber Δ :
 $(= I_2 - I_1)$.

Dies erklärt sich vielleicht damit, daß trotz aller Ermahnungen, die Paste nur leicht mit dem Finger aufzutragen, von den Probanden eine Massagewirkung auf die Gingiva ausgeübt wurde.

Eine weitere Ursache könnte eine therapeutische Wirkung der Pastengrundlage sein, eine Möglichkeit, die auch WÜTHRICH (21) bei seinen Untersuchungen in Betracht zog.

Ferner könnte es sich auch um eine vermehrte, lang

andauernde Abwehrreaktion des Körpers handeln, die nach der ersten Woche ohne Zahnpflege einsetzt und deren Wirkung mehrere Wochen anhält.

Bei neuen Versuchen ähnlicher Art sollten diese möglichen Fehlerquellen durch Beachtung folgender Forderungen ausgeschaltet werden:

1. Erhöhung der Probandenzahl auf das Vierfache.
2. Auch während der ersten Woche ohne Zahnpflege sollten genau die gleichen Bewegungen mit der Fingerkuppe über die Gingiva gemacht werden, wie sie später zum Auftragen der Pasten notwendig sind.
3. Die Versuchsdauer sollte einen längeren Zeitraum einnehmen.

VIII. Z u s a m m e n f a s s u n g

Bei den Versuchen sollte die therapeutische Wirkung der Glycyrrhetinsäure und der Orotsäure auf die entzündete Gingiva untersucht werden.

Es wurde ein Doppelblindversuch mit zweimal 16 Studenten der Zahnmedizin durchgeführt. Zur Beurteilung der Gingivitis wurde der S-B-Index von Mühlemann benutzt. In einem Vorversuch wurden die geeigneten Probanden ermittelt. Das Ergebnis des Vorversuchs wurde zur Einteilung gleichmäßiger Gruppen herangezogen. Die Probanden mußten während des eigentlichen Versuchszeitraumes während jeweils einer Woche ohne Zahnpflege einmal die Wirkstoffpaste und einmal die Placebopaste auf die Gingiva auftragen. Zur statistischen Auswertung wurde der Wilcoxon-Rang-Test für verbundene Stichproben verwendet.

Es ergab sich keine Verbesserung der Gingivaverhältnisse bei der Anwendung der Wirkstoffpasten gegenüber der Benutzung der Placebopasten.

IX. L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. ATTSTRÖM, R.:

Studies on neutrophil. polymorphnuclear leucocytes at the dentogingival junction in gingival health and disease.

J. Periodont. Res., Suppl. 8 (1971)

2. BERGLUND, S.E.:

Immunglobulins in human gingiva with specificity for oral bacteria.

J. Periodont. 42, 546 (1971)

3. CURILOVIC, Z. und MUTSCHELKNAUSS, J.:

Parodontologie. Literaturreückblick auf die Jahre 1967 und 1968

I. Ätiologie und konservative Therapie.

Vortrag auf dem 19. Kongreß der Internationalen Arpa, Basel, 1969

4. CURTIS, G.H., MC CALL, C.M. and OVERAA, H.I.:

J. Periodont. 28, 277 (1957)

5. EBNER, N.:

Beobachtung über therapeutische Erfolge mit Milchzucker und Anabolika bei Parodontose.

Öst. Z. Stomat. 67; 28 (1970)

6. ENGELBERGER, A.:

P-M-A-Index, Klinische Bewertung und histologischer Befund.

Schw. Mschr. Zahnheilk. 70, 222 (1960)

7. FEHR, C. und MÜHLEMANN, H.R.:

Objektive Erfassung der Wirkung einer internen Parodontaltherapie (Biostimulin)

Parodontologie 10, 152 (1956)

8. FRIEDMANN, C.A. und KLINKHAMMER, J.M.:
Experimental Human Gingivitis.
J. Periodont. 42, 702 (1971)
9. GALL, E.:
Die therapeutische Beeinflussung der Parodontitis
durch Spiramycin.
Schw. Mschr. Zahnheilk. 80:7, 797 (1970)
10. HOLROYD, S.:
Antibiotics in the Practice of Periodontitis.
J. Periodont. 42, 584 (1971)
11. JOHANSEN, J.R., FLÖTRA, L. und GJERMO, P.:
A clinical evaluation of the effect of Ascoxol T^R
on plaques formation and gingivitis.
Acta odont. scand. 28, 661 (1970)
12. KARLSON, P.:
Kurzes Lehrbuch der Biochemie.
Thieme Verlag Stuttgart (1967)
13. KING, J.D., FRANKLYN, A.B., ALLAN, J.:
Gingival disease in Gibraltar evacuee children.
The Lancet 1, 495 (1944)
14. KUSCHINSKI, G. und LÜLLMANN, H.:
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie.
Thieme Verlag Stuttgart (1967)
15. LANGE, D.:
Zur Differentialdiagnostik und Zytopathologie der
Gingivitiden und Stomatiden.
Vortrag der Fortbildungsveranstaltung des BDZ in
Salzburg und Meran 1974

16. LANGE, D.:
Über das Vorkommen von Zellen in der menschlichen
Zahnfleischtaschenflüssigkeit und ihre zyto-
chemischen Reaktionen.
Dtsch. zahnärztl. Z. 22, 838 (1967)
17. LOE, H.:
The Gingival Index, the Plaque Index and the
Retention Index Systems.
J. Periodont. 38, 44 (1967)
18. LOE, H., THEILANDE, E. und BÖRGLUM, J.:
Experimental Gingivitis in Man.
J. Periodont. 36, 177 bzw. 5 (1965)
19. LOE, H., THEILANDE, E., JENSEN, S.B., SCHIOTT, C.R.:
Experimental Gingivitis in Man III. The influence
of antibiotica on gingival plaque development.
J. Periodont. Res. 2, 282 (1967)
20. MASSLER, M., COHEN, A. and SCHOUR, J.:
Epidemiology of gingivitis in children.
J. Amer. dent. Ass. 45, 319 (1952)
21. MÜHLEMANN, H.R.:
Der marginale Parodontalinfekt.
Vortrag auf dem 19. Kongreß der Internationalen Arpa,
Basel 1969
22. SALOMON, H.A., PRIORE, R.L., BROSS, I.D.J.:
Cigarette smoking and peridontal disease.
J. Amer. dent. Ass. 77, 1081 (1968)
23. SILNESS, J. and LOE, H.:
Periodontal disease in pregnancy II. Correlation
between oral hygiene and periodontal condition.
Acta odont. scand. 22, 121 (1964)

24. SILNESS, J. and LOE, H.:
Periodontal disease in pregnancy I. Prevalence and Sererity.
Acta odont. scand. 21, 533 (1963)
25. SCHEI, O., WAERHANG, J., LÖVEDAL, A. and ARNO, A.:
Alveolar banelass as related to oral hygiene and age.
J. Periodont. 30, 7 (1959)
26. SCHOUR, J., MASLER, M.:
Gingival disease in postwar Italy. A prevalence of gingivitis in various age groups.
J. Am. dent. Ass. 35, 475 (1947)
27. SCHROEDER, H.:
Transmigration and infiltration of leukocytes in human junctional epithelium.
Helv. odont. Acta 17, 6 (1973)
28. SCHROEDER, H., MÜNZEL-PEDRAZOLLI, S. and PAYE, R.:
Correlated morphometric and biochemical analysis of gingival tissue in early chronic gingivitis in man.
Arch. oral. Biol. 18, 899 (1973)
29. SCHROEDER, H.E. und MÜHLEMANN, H.R.:
Indexmethoden und Epidemiologie der parodontalen Erkrankungen.
Schw. Mschr. Zahnheilk. 74, 7 (1964)
30. SCHUG-KÖSTERS, M., RIVY, A., KETTERL, W. und HEPBURN, C.:
Einführung in die Behandlung der marginalen Parodontopathien. Schriften zur Praxis des Zahn-
arztes.
Bd. I, Werk-Verlag, München 1963

31. SCHULTZ-HAUDT, S.D., LUNDQUIST, L.:
The Biochemistry of periodontal disease.
Int. dent. J. 180 (1962)
32. STEIN, H.:
Der Einfluß von Dynexan und Corti-Dynexan auf die
entzündlich veränderte Gingiva.
Inaugural Diss., Mainz 1971
33. SUMMERS, L.J., OLBERMANN, A.:
Association of oral disease with 12 selected
variables.
J. Periodontal disease
J. dent. Res. 47, 457 (1969)
34. THEILADE, E., WEIGHT, W.H., BÖRGLUM, J. and LOE, H.:
Experimental gingivitis in man.
J. Periodont. Res. 1, 1 (1966)
35. WÜST, B.P., RATEITSCHAK, K.H. und MÜHLEMANN, H.R.:
Der Einfluß der lokalen Parodontalbehandlung auf
die Zahnlockerung und den Entzündungsgrad des
Zahnfleisches.
Helv. Odont. Acta 4, 58 (1960)
36. WÜTHRICH, J.:
Die antiphlogistische Wirkung von Pyralrex^R
auf die Gingivitis.
Med. Diss., Zürich 1962

Lebenslauf

Am 25. Januar 1944 wurde ich als zweiter Sohn des damaligen Wachtmeisters der Wehrmacht Willi Wittek und seiner Ehefrau Emmy Wittek, geb. Meuer, in Koblenz geboren.

Ostern 1950 wurde ich in Vallendar/Koblenz eingeschult und besuchte bis Ostern 1955 die Volksschule, zunächst in Vallendar, ab 1953 in Speyer. Das Naturwissenschaftliche Gymnasium besuchte ich bis 1962 in Speyer, anschließend in Koblenz, wo ich 1965 die Reifeprüfung bestand.

Von 1965 bis 1966 leistete ich bei der Bundeswehr einen verkürzten Grundwehrdienst von 12 Monaten ab.

Das Studium der Zahnheilkunde begann ich im SS 1966 an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz und erhielt nach bestandem Staatsexamen im Januar 1972 die Approbation als Zahnarzt.

In den folgenden zwei Jahren arbeitete ich als Assistent, zunächst in der Praxis Dr. R. Henkel, Mainz-Weisenau, von September 1973 bis zum Mai 1974 in der Praxis Dr. A. Schön, Gelsenkirchen-Buer-Hassel.

Im Juni 1974 ließ ich mich als selbständiger Zahnarzt in Vallendar bei Koblenz nieder.

Seit November 1971 bin ich mit der Ärztin Ingeborg Wittek, geb. König, verheiratet.

Meinen herzlichsten Dank möchte ich Herrn Professor Dr. Fessler für die Überlassung des Themas sowie für die vielen guten Ratschläge aussprechen.

Herrn Professor Dr. Dr. Ketterl danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Besonderen Dank gebührt Herrn Professor Dr. Berger für seine Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Ebenso danke ich Herrn Dr. Schädel von der Firma Blendax, dessen Unterstützung ich oft in Anspruch nehmen konnte.

